感染症診療の最前線2015（Ⅰ）

耐性菌対策としての抗菌薬適正使用

東北大学病院総合感染症科講師
具　芳　明
（聞き手　大西　真）

大西　具先生、耐性菌対策としての抗菌薬の適正使用というテーマでうかがいたいと思います。

まず、耐性菌は今、いろいろな病院や医療の現場で問題になっているかと思いますけれども、そのあたりの現状から教えていただけますか。

具　世界的に薬剤耐性菌の増加は非常に大きな問題になっていまして、MRSA、日本でもかなり問題になりましたが、そのほかにも様々な耐性菌が現在問題になっています。日本国内でも薬剤耐性菌は次第に増えてきていまして、集団発生の報告もしばしばあるという現状です。

大西　抗菌薬を適正に使用することが非常に重要だと思いますけれども、抗菌薬の適正使用もなかなか概念が難しいのですが、その定義はどのようになっているのでしょうか。

具　抗菌薬適正使用の定義としてよく用いられるものが、米国のガイドラインです。こちらを紹介いたしますと、「感染症治療・予防の効果を最大にしつつ、薬剤耐性菌の増加などの問題を最小にするために、不適切な抗菌薬使用を制限するのに加えて、抗菌薬の選択・投与量・投与期間を最適化することである」と定義されています。

大西　それでは次に、順番に具体的にお聞きしたいのですけれども、まず抗菌薬の不適切使用を行わないというメッセージは非常に重要だと思います。例えばよく風邪ぐらいで抗菌薬を出すなど、いろいろあるかと思いますけれども、そのあたりを教えていただけますか。

具　今例に挙がったような、ほとんどの風邪症候群は実はウイルス性のものですので、抗菌薬は不要ということになります。まず一つは診断をつける姿勢が非常に大事になってきます。熱が出ている、あるいは例えばCRPが高いというだけで抗菌薬を使うと、なかなか適切な診断と治療に結びつかないことがあります。例えば、風邪症候群ですと、多くの方に抗菌薬を出しても、入院の予防とか、あるいは肺炎の予防

には役に立たないことが示されております。

大西　何かほかにも代表的なものはありますか。感染性腸炎などはよく迷いますよね。

具　そうですね。感染性腸炎も多くの場合は抗菌薬を使用しなくても自然軽快する疾患になります。あるいは、風邪症候群に入りますけれども、急性副鼻腔炎ですとか急性気管支炎、こういったものも抗菌薬の御利益はそれほど大きくないことが最近わかってきています。

大西　それでは次に、抗菌薬をどのように選択するかも非常に重要かと思いますけれども、そのあたりを教えていただけますか。

具　抗菌薬を選択する際には、どのような患者さんかということ。それから、どの臓器に問題が起きているかということ。その２つを押さえるのがまず最も重要になります。背景と臓器がわかっていれば、どのような微生物が問題を起こすかは、おおよそこれまでの知見からわかっていますので、それによってどのような微生物をターゲットにして抗菌薬を投与すればいいのかという想定ができるわけです。もちろん、並行して適切な培養検査、抗菌薬の投与の前に培養検査を行って、きちんと同定しておくことも大切になります。

大西　それも重要ですよね。何となくすぐ使ってしまいたいことがありますけれども、きちんと検査をしてからですね。

具　そうですね。さらに大事なのが、地域によって、あるいは病院によって、耐性菌の頻度がだいぶ異なることです。これをローカルファクターと我々は呼んでいますけれども、そのような情報を知っていると、さらに狙いを定めて抗菌薬を選ぶことができます。

大西　次に抗菌薬の投与量ですが、これもいろいろ問題になりますけれども、そのあたりはいかがですか。

具　抗菌薬の投与量は、最近、PK/PDといわれるpharmacokinetics、薬物動態学ですとか、あるいはpharmacodynamics、薬力学といいますけれども、そういった研究がかなり進んでいます。例えば、βラクタム系であるペニシリン系とかセフェム系の抗菌薬であれば、ある程度の濃度が保たれる時間が長いほうが効果が高い。時間依存性であることが知られています。あるいは、キノロン系やアミノグリコシド系の抗菌薬といったようなものでは、最高血中濃度が高くなればなるほど効果が高くなる。濃度依存性であることが知られています。

こういったような理論を背景にしながら抗菌薬の投与量、例えばキノロン系であれば１回に多くの量を投与して間隔を空けるとか、あるいはペニシリン系であればできるだけ分割して投与

する。そういったようなことをすることで投与量の最適化を図ることが可能になります。

大西　量と投与間隔をうまくやるということですね。

具　そうですね。特に経口薬の場合には、吸収という過程が間に入りますので、そこも考慮する必要があります。bioavailabilityという言葉があります。これは生体利用率と日本語ではいいますが、消化管での吸収率に加えて、いったん肝臓を通ることによる初回通過効果によって、体の中で利用される抗菌薬の量が、投与量よりもだいぶ少なくなることがあるのです。そのあたりも知っておくと、効率よく最適化することができます。

大西　次に投与期間ですが、何となく漫然と使ってしまう場合もあるかもしれませんし、逆に不十分な場合もあるかもしれません。そのあたりは何かコツなどありますか。

具　診断された感染症によって投与期間は、ある程度これまでの知見で決まっています。例えば、よくある疾患ですと、膀胱炎であれば最近は３日間抗菌薬を投与するとか、肺炎球菌の肺炎であれば最低５日間投与するなど決まっています。このような、これまでの知見からある程度決まっている投与期間をきちんと守ることが、患者さんを治すためにはとても重要ですし、それをさらに超えていつまでもだらだら使わないことも、とても大事になります。

大西　冒頭に耐性菌のことを紹介いただきましたけれども、欧米とか世界と比べて、日本の耐性菌の状況の特徴はありますか。

具　日本では、1980年代からMRSAが非常に問題になりました。そのMRSAは実は徐々に減っています。一方で、大腸菌とかクレブシエラというような腸内細菌科の細菌の耐性がだんだんと増えています。あと、特に海外から輸入されるかたちで、さらに耐性度の強いものが時々検出されます。全般に諸外国に比べて薬剤耐性菌の頻度は低いものが多いですが、諸外国より多いものとしては、マクロライド耐性菌が日本は非常に多いというのが特徴になります。

大西　マイコプラズマにマクロライドを使いますけれども、効かないものもあると聞いたことがありますが。

具　マイコプラズマもマクロライドの耐性が最近問題になっています。日本の抗菌薬の使用状況を調べてみますと、マクロライドはかなり多く使われているのです。諸外国よりも多く使われているような部分がありまして、それが耐性菌の違いに反映されているのではないかと思います。

大西　多く使われている抗菌薬の特徴は何かほかにもありますか。キノロンなどもけっこう多いのでしょうか。

具　日本で特に経口薬でよく使われるのが、マクロライド系に加えて第３世代のセフェム系の経口薬、キノロン系の抗菌薬です。諸外国ではペニシリン系が最も多く使われていることが多いのですけれども、日本ではこの３種類の系統が多いのが特徴ということになります。

大西　少しそのあたりも気をつけながら使うといいのかもしれませんね。

具　そうですね。

大西　そうしますと、教育や様々なことも問題になるかと思います。難しい問題なのですが、どのようにしたらよろしいですか。

具　これさえやればよいという方法はなかなかないものですから、我々は様々な方法を組み合わせて、少しでも抗菌薬使用の適正化が図れるようにとやっています。例えば、病院によっては広域抗菌薬の届け出制あるいは許可制を取っているような病院もあります。そういったことで広域抗菌薬の使用を減らしたりしています。

大西　けっこう特殊な薬がターゲットの場合も多いですよね。必ずしもそうでない場合もあるのでしょうか。

具　広域抗菌薬、特にカルバペネム系あるいは抗MRSA薬が許可制の対象になることが多いです。

大西　いろいろなガイドラインも活用していくとよいのでしょうか。

具　最近では、学会のガイドラインももちろんありますし、それに加えて、先ほど申しましたローカルファクターを反映したような病院単位でのガイドラインをつくっているところも増えていると思います。

大西　その病院の特徴をいろいろ分析しているということですか。

具　そうですね。病院によって耐性菌の頻度が違いますので、それに合わせたオリジナルのガイドラインになります。

大西　それも重要かもしれませんね。病院の規模によってもだいぶ違うということもあるのでしょうか。

具　病院の規模ですとか病院の特性、どのような患者さんが多いかによって耐性菌の頻度も当然変わってきます。

大西　そういうものをサーベイしたうえできちっと使っていくというのも重要ですね。

具　はい、そのとおりです。

大西　どうもありがとうございました。